Aus der II. medizinischen Abteilung des Städtischen Robert-Koch-Krankenhauses zu Berlin
(Dirigierender Arzt: Prof. Dr. Siebert)
und der inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Berlin-Köpenick
(Leitender Arzt: Dr. Dikomeit).

Untersuchungen über die Blutumlaufszeitbestimmungen mit der Aether-Decholin-Fluoreszin-Methode nach Bock und Fink

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Rolf Isensee

aus Berlin-Friedenau

Tag der Promotion: 19. September 1939

VERLAG RUDOLPH PFAU :: BERLIN NW 7

M 210

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Kreuz

Referent: Prof. Dr. Siebert

Korreferent: Prof. Dr. Siebeck

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Bestimmung der Umlaufzeit des Blutes beim Menschen ist, obwohl bereits 1829 Eduard Hering an Pferden Versuche in dieser Richtung anstellte, bis in die neuere Zeit als eine rein experimentalphysiologische Angelegenheit angesehen worden. Erst in den letzten Jahren versuchen sowohl Physiologen wie Kliniker, eine Methode der Kreislaufzeitbestimmung auszuarbeiten, die klinisch am Menschen anwendbar und auswertbar ist.

Dabei gehen die weitaus meisten der späteren Untersucher grundsätzlich von dem Verfahren Herings aus, der Pferden eine Ferrocyankalilösung in eine Vena jugularis externa einspritzte und im Plasma des der anderen Vena jug. ext. entnommenen Blutes den Zeitpunkt des Auftretens der Berliner-Blaureaktion mit Eisenchlorid bestimmte. Während am Tier nur eine derartige „objektive" Methode anwendbar ist, bietet sich am Menschen Gelegenheit, unter Ausnutzung seiner Sinneswahrnehmungen auch sog. „subjektive" Methoden zur Bestimmung der Kreislaufzeit heranzuziehen, d. h., man kann indifferente Stoffe in die Blutbahn einspritzen, die auf die Geruchs- oder Geschmacksnerven bezw. Haut- und Gefäßnerven einen spezifischen Reiz ausüben und somit die Kreislaufstrecke von der Injektionsstelle bis zum Erfolgsorgan zeitlich bestimmen lassen.

Nach einer Zusammenstellung von Bock und Fink sind folgende Verfahren bisher angewandt worden:

A. Physikalisch-chemische Methoden,
   1. Fluoreszenz im Serum nach Injektion von Fluorescin (Koch),
   2. Farbstoffnachweis im Serum nach Injektion von Kongorot (Klein und Heinemann, Heilmeyer) oder tetrajodphenolphtaleinsaurem Natrium (Hamilton u. a.),
   3. Zuckernachweis nach Injektion von Glukoselösung (Hayasi),
   4. Nachweis veränderter elektrischer Leitfähigkeit nach Injektion von Kochsalzlösung (Meldolesi, Koch),
   5. Aktinischer Strahlennachweis nach Injektion von Radiumdeposit (Blumgart, Yens, Weiß u. a.).

B. Reaktionsmethoden,

a) mit subjektiver Nachweismöglichkeit:

1. Hitzegefühl nach Injektion von Magnesiumsalzen (Koch) oder Calciumsalzen (Hirschsohn, Kahler, Leschke),
2. Geschmacksempfindungen nach Injektion von Histamin (Blumgart, Robb, Weiß) von Decholin (Winternitz) oder Saccharin (Fishberg, Hitzig und Kings),
3. Geruchsempfindung nach Injektion von Aether (Hitzig) oder ähnlichen Stoffen.

b) mit objektiver Nachweismöglichkeit:

1. Atmungsverstärkung nach Kohlensäure - Einatmung (Bornstein), und nach Injektion von Natriumcyanid (Robb, Weiß),
2. Kapillarerweiterung (Gesichtsrötung) nach Injektion von Histamin (Blumgart, Robb, Weiß, Senkel u. a.),
3. Oszillotonogrammveränderungen nach Injektion von Kathesin (Prusick) oder $CaCl_2$ (Vezer).

Dazu kommen als neuerlich beschriebene Methoden
Hustenreflex nach Paraldehydinjektion (Candel),
Atmungsvertiefung nach Lobelininjektion (Volgin).

Aus der Zahl der Methoden, die jeweils von mehreren Untersuchern angewandt wurden, ist zu ersehen, welche Wichtigkeit der Blutumlaufszeitbestimmung beigemessen wird. Zur Urteilsbildung über den Wert der Untersuchungen seien die bisherigen Ergebnisse — zunächst nur an Kreislaufgesunden — zusammengestellt.

Tabelle I.

Untersucher	Methode	Zeit	Mittelwert	Strecke
Koch	Fluoreszin	15—25″	20,7″	Vene — Vene
Lian-Barras	Fluoreszin	—	30″	Vene — Vene
Wollh.-Lange	Fluoreszin	20—25″	—	Vene — Lippen
Heilmeyer	Kongorotinjektion	15—25″	—	Vene — Vene
Klein-Heimann	Kongorotinjektion	8—12″	—	Vene — Arterie
Melsolesi	elektrische Leitfähigkeit	8—9″	—	Vene — Arterie
Blumgart	Radiumdeposit	14—24″	18″	Vene — Arterie
Hirschsohn	Calciuminjektion	8,7—14,2″	—	Vene — periph. Kapillar.
Kahler	Calciuminjektion	9—15″	—	Vene — periph. Kapillar.
Leschke	Calciuminjektion	9—13″	—	Vene — periph. Kapillar.
Leffkowitz	Calciuminjektion	9,5—16″	13,6″	Vene — periph. Kapillar.
Vezer	Calciuminjektion	12—14″	—	Vene — periph. Kapillar.
Cecarelli	Calciuminjektion	12—20″	15,7″	Vene — periph. Kapillar.
Sessa	Calciuminjektion	9—13″	11,4″	Vene — periph. Kapillar.
Winternitz	Decholininjektion	8—14″	—	Vene — Zungenkapillar.
Godel-Chécale	Decholininjektion	8—23″	—	Vene — Zungenkapillar.
Aceves	Decholininjektion	9,4—19,4″	13,8″	Vene — Zungenkapillar.
Ferreti	Decholininjektion	9—20″	14,5″	Vene — Zungenkapillar.
Guglielmetti	Decholininjektion	12—16″	—	Vene — Zungenkapillar.
Bonarigo	Decholininjektion	8—18″	—	Vene — Zungenkapillar.
Fishberg	Saccharininjektion	9—16″	—	Vene — Zungenkapillar.
Candel	Saccharininjektion	9—16″	—	Vene — Zungenkapillar.
Baer	Saccharininjektion	9—16″	12,7″	Vene — Zungenkapillar.
Hitzig	Aetherinjektion	4—7″	—	Vene — Zungenkapillar.

Untersucher	Methode	Zeit	Mittelwert	Strecke
Miller	Aetherinjektion	6—9″	—	Vene — Lungenkapillar
Godet-Chécale	Aetherinjektion	4—11″	—	Vene — Lungenkapillar
Ferreti	Aetherinjektion	4,6—10,2″	7″	Vene — Lungenkapillar
Guglielmetti	Aetherinjektion	6—9″	—	Vene — Lungenkapillar
Bonarrigo	Aetherinjektion	4—9″	-	Vene — Lungenkapillar
Baer	Aetherinjektion	4—8″	5,7″	Vene — Lungenkapillar
Bornstein	Co_2-Atmung	11,5—16,5″	—	Vene — Medulla oblong.
Blumgart	Histamininjektion	13—30″	—	Vene — Kopfkapillaren
Seckel	Histamininjektion	17—22″	—	Vene — Kopfkapillaren
Prusick	Kathesininjektion	13—18″	—	Vene — Lunge
Robb und Weiß	NaCNinjektion	—	15,6″	Vene — Karotissinus
Mc Guire	NaCNinjektion	10—20″	15,1″	Vene — Karotissinus
Lassen	NaCNinjektion	14—19″	—	Vene — Karotissinus
Candel	Paraldehydinjektion	3—9,5″	—	Vene — Lunge
Spier	$MgSO_4$injektion	7—22″	14,6″	Vene — Zungenkapillar
Volgin	Lobelininjektion	8—14″	10,5″	Vene — Medulla oblong.

Da die oben aufgezählten Verfahren in jedem Falle nur eine einzige Teilstrecke des Kreislaufes anzeigen, wie Vene-Lungenkapillaren oder Vene-Zungenkapillaren oder Vene-Vene (Gesamtkreislaufzeit), lag der Gedanke nahe, die einzelnen Methoden zu kombinieren. So arbeiteten fast gleichzeitig in den Jahren 1935/36 Bock und Fink (Frankfurt) und Godel und Chécale (Paris) Verfahren aus, die ihnen gestatteten, in einem einzigen Versuch mehrere Kreislaufstrecken zu erfassen und durch Subtraktion der gefundenen Werte voneinander Teile des Blutumlaufes zeitlich zu bestimmen, die einer Einzelbestimmung bisher unzugänglich waren. Bock und Fink gaben in einer Spritze ein Gemisch von Aether, Decholin und Fluoreszinlösung und erhielten damit folgende fünf Teilstrecken:

I. Aether: Vene-Lungenkapillaren,
II. Decholin: Vene-periphere Kapillaren (Zunge),
III. Floureszin: Vene-Vene (Gesamtkreislaufzeit),
IV. II minus I: Lunge-periphere Kapillaren,
V. III minus II: Venöse Kapillaren-Große Körpervenen.

Godel und Chécale begnügten sich mit der Bestimmung der Strecken, I, II und IV, Aether und Decholin. Die gleiche Methode verwandten später Guglielmetti, Bonarrigo und Ferreti sowie in der Modifikation Aether-Saccharin Baer und Slipakoff.

Das Verfahren von Spier und Neurath, Magnesiumsulfatinjektion und Bestimmung des Hitzegefühls in den verschiedenen Körpergegenden, ist nicht als eigentliche Teilstreckenbestimmung anzusehen, da im Grunde nur die Strecke Vene-periphere Kapillaren angezeigt wird, die natürlich für jede Körperregion wie Kopf, Damm, Beine usw. verschieden lang ist. Die Untersuchungen mit kombinierten Methoden ergeben an Kreislaufgesunden folgende Werte:

Tabelle II.

Untersucher	Aetherzeit	Decholin- bzw. Saccharinzeit	Decholin- minus Aetherzeit
Baer und Slipakoff	4—8″	9—16″	7,1″
Bonarrioo	4—9″	8—18″	—
Guglielmetti	6—9″	12—16″	—
Ferreti	4,6—10,2″	9—20″	4,6—10,8″ (7,1)
Godel—Chécale	4—11″	8—23″	4—12″ (6,4)
Bock und Fink	3—9″	8—16″	4,5—7″

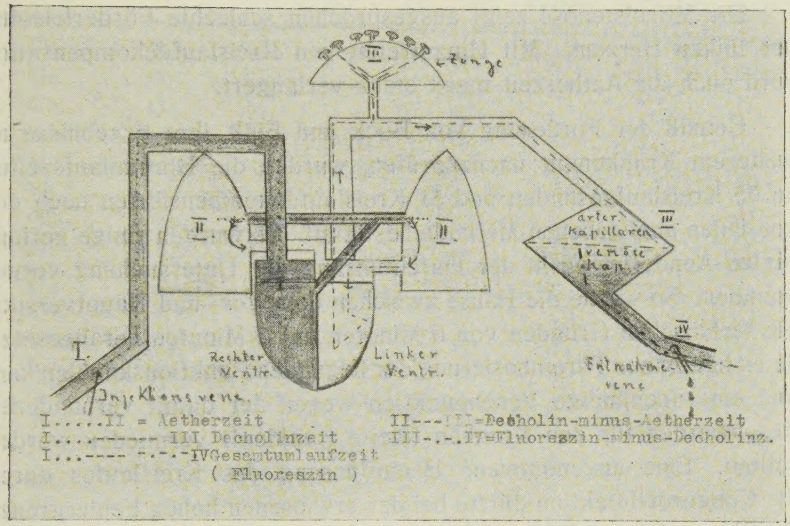
und Fluoreszinzeit 17,5—37,5″.

Der Decholin-minus-Aetherzeit messen nicht alle Untersucher den gleichen Wert bei. Daher fehlen häufig die Angaben über deren Mittelwert. Ferreti gibt sie nur bei seinen pathologischen Fällen an.

Unter allen bisher beschriebenen Untersuchungsmethoden erscheint, was Einfachheit der Durchführung und klinische Verwertbarkeit anlangt, das Aether-Decholin-Fluoreszin-Verfahren von Bock und Fink als das brauchbarste und eleganteste.

Es besteht aus einem Vor- und einem Hauptversuch. Dem liegenden Patienten werden nach kurzer Stauung beider Arme beide Cubitalvenen punktiert, so daß auf der einen Seite das Blut in schneller Folge austropft. Dann werden auf der anderen Seite 10 ccm einer 0,75%igen Kongorotlösung möglichst schnell injiziert und zu Beginn der Injektion eine Stoppuhr in Bewegung gesetzt. Von der zehnten Sekunde ab wird an der Entnahme-Vene im Abstand von 5 Sekunden Blut in 12 Glaskapillaren von 1—1,5 mm lichter Weite und 5 cm Länge aufgezogen (durch Kapillarattraktion). Nach Ablauf von etwa 6 Minuten wird dem Patienten nach vorheriger eindringlicher Belehrung eine 5 ccm-Mischspritze mit 0,2 ccm Aether, 2,5 ccm Decholin (Riedel), und 2,5 ccm einer Fluoreszinlösung (nach Koch: Fluoreszin 2,0; Natr. bicarb. 4,0; aqua dest. ad 120) möglichst schnell injiziert (2 Sek.), wobei zu beachten ist, daß der Spritzenstempel gesenkt wird, damit der spezifisch leichtere Aether zuerst in die Vene kommt. Der Beginn der Injektion wird gestoppt. Der Patient gibt Aethergeruch und Bittergeschmack sofort mit dem Ruf „Aether" und „Bitter" an. Der Untersucher hält die Zeiten mit der Stoppuhr fest. 3—5 Sekunden nach dem Auftreten des Bittergeschmacks werden aus der Entnahmekanüle 4—6 Tropfen Blut im Abstand von 5 Sekunden in Zentrifugengläschen mit je 2 ccm 96%igem Alkohol unter Schütteln aufgefangen. Die zum Vorversuch benutzten Glaskapillaren, in die das Blut nur etwa bis zur Hälfte aufsteigen darf, werden an ihrem freien Ende zugeschmolzen und zu je vieren in einem mit Watte gepolsterten Zentrifugenglas gut zentrifugiert. Im überstehenden Serum wird die erste erkennbare Spur einer Rotfärbung abgelesen und damit die Zeit, die der Farbstoff brauchte, um von der Injektionsstelle bis zur Entnahmestelle zu gelangen, festgelegt. Die Zentrifugengläser des Hauptversuches werden nochmals gut durchgeschüttelt und zentrifugiert. In dem über dem Blutkuchen stehenden Alkoholextrakt wird die erste Spur einer Fluoreszenz möglichst bei Sonnenlicht oder dem Licht

einer Quarzlichtanalysenlampe abgelesen und damit zeitlich festgelegt. Die auf diese Art erfaßten Teilstrecken des Kreislaufes seien nochmals an Hand einer schematischen Zeichnung dargestellt:



Bei zehn Kreislaufgesunden fanden Bock und Fink folgende Durchschnittswerte:

Tabelle IV.

Aether-zeit	Decholin-zeit	Kongo-rotzeit	Fluores-zinzeit	Decholin minus Aetherzeit	Fluores-zinzeit minus Decholinzeit	Kongorot-zeit
5,6″	10,9″	26″	28″	5,3″	17,2″	15,2″
						16,2″
Streuung						
3—9″	8—16″	15—40″	17,7-37,5″	4,5—7″		

Aus den Untersuchungen an Kreislauferkrankungen verschiedener Art ziehen die Verfasser folgende Schlußfolgerungen:

Die Aetherzeit ist von der Schöpfleistung des rechten Herzens abhängig. Die Differenz Decholin-minus-Aetherzeit ist von der Förderleistung des linken Herzens abhängig.

Die Mitralstenose zeigt ausgesprochen schlechte Förderleistung des linken Herzens. Mit Hinzutreten von Kreislaufdekompensation wird auch die Aetherzeit meist stark verlängert.

Gemäß der Forderung von Bock und Fink, ihre Ergebnisse an weiterem Krankengut nachzuprüfen, wurden die Blutumlaufszeiten an 25 Kreislaufgesunden und 51 Kreislaufdekompensierten nach der von ihnen angegebenen Methode bestimmt. Es wurden einige geringfügige Aenderungen in der Durchführung der Untersuchung vorgenommen. So wurde die Pause zwischen dem Vor- und Hauptversuch aus technischen Gründen von 6 Minuten auf 2 Minuten herabgesetzt, da es häufig zur Thrombosierung der liegenden Punktionskanülen kam und eine nochmalige Venenpunktion wegen der damit verbundenen Beschwerden für den Kranken (weite Kanülen!) vermieden werden sollten. Eine angenommene Beeinflussung des Kreislaufes durch die Kongorot-Injektion dürfte bei der erwiesenen hohen Fehlergrenze der Werte kaum ins Gewicht fallen. Zur Entnahme der Blutportionen im Vorversuch wurden Glaskapillaren von 7,5 statt 5 cm Länge benutzt, um eine Hämolyse möglichst zu vermeiden. Die Kapillaren wurden von 1—12 mit Tinte nummeriert und zwischen 2 mit Filzstreifen beklebten Holzspateln durch Gummiringe zusammengehalten. Mit dem Beginn der Blutentnahme zur Fluoreszenzbestimmung wurde nach dem Auftreten des Bittergeschmackes jeweils bis zur Vollendung des 5-Sekunden-Abschnittes gewartet, da nur dadurch sich eine einigermaßen genaue zeitliche Festlegung der Einzelportionen erreichen ließ. Z. B.: „Bitter" nach 12 Sekunden — Beginn der Blutentnahme ab 15. Sekunde.

Zur Entnahme der Blutportionen wurden, um eine möglichst gleichmäßige Tropfenfolge zu gewährleisten, innen ausgeschliffene Nirostakanülen verwendet.

Bei Kreislaufgesunden ergaben sich folgende Werte:

Tabelle V.

Name	Aether	Decholin	Kongo-	Fluores-zin	Decholin minus Aether	Fluor. Kongorot minus Decholinzeit	
1. Br.	7,5	11	25	30	3,5	19	14
2. Me.	9	14,5	—	35	5,5	20,5	—
3. Gu.	15	21	—	35	6	13	—
4. Schl.	10	17	—	30	7	13	—
5. Mü.	4,5	9,5	20	25	5	15,5	10,5
6. En.	10	14	25	—	4	—	11
7. Oel.	8,5	16,5	20	25	8	8,5	3,5
8. Di.	5,5	12	25	25	6,5	13	13
9. Is.	8	13	30	—	4	—	17
10. Heu.	5,5	12	25	20	6,5	8	13
11. Bu.	9	13	30	35	4	22	17
12. Ko.	8	11	30	—	3	—	19
13. Schr.	5,5	9,5	15	20	4	10,5	5,5
14. Wei.	5	9	15	20	4	11	5,5
15. Dre.	4	10	25	25	6	15	15
16. Be.	6	11	20	25	5	14	9
17. So.	8	14,5	30	—	6,5	—	15,5
18. Kla.	5	9,5	25	25	4,5	15,5	15,5
19. Egg.	6,5	10	30	25	3,5	15	20
20. Spr.	8,5	13	35	30	5,5	17	22
21. Ka.	6	10,5	25	—	5,5	—	15
22. Kri.	4,5	10	25	—	5,5	—	15
23. Le.	7	11,5	30	30	5,5	18,5	18,5
24. Berg.	5	9	25	—	4	—	16
25. Adl.	4	9	20	25	5	16	11
Durchschnitt	7,02	12	24,8	26,7	5,06	14,7	13,4
Streuung	4—15	9—21	15—35	20—35	3—8	8—22	3,5—20

Es handelt sich hierbei um Personen im Alter von 19—39 Jahren (Aerzte, Schwestern, Patienten). Sechs Untersuchungen konnten wegen allzu ungenauer subjektiver Angaben nicht gewertet werden.

Aether- und Decholinzeit liegen 1,4 bezw. 1,1 Sek. höher, Kongorot- und Fluoreszinzeit 1,2 Sek. niedriger als bei Bock und Fink. Die Differenz Decholin-minus-Aetherzeit ist mit 5,06 gegen 5,3 fast gleich, während die Differenz Kongorot-(Fluoreszin)minus-Decholin-

zeit um 2,2 Sek. niedriger gefunden wurden. Die Streuung ist entsprechend der größeren Anzahl der Untersuchungen weiter.

Nachdem an Kreislaufgesunden die Technik des Untersuchungsverfahrens gut eingeübt war, wurden Umlaufszeitbestimmungen auch an Kreislaufdekompensierten vorgenommen. Neben einer klinisch einwandfrei nachweisbaren allgemeinen Dekompensation wiesen alle Fälle die klinischen Symptome der Stauung im kleinen Kreislauf auf. Folgende Tabelle zeigt sämtliche Untersuchungen zusammengefaßt:

Tabelle VI.

Name	Aether	Decholin	Kongorot	Fluor.	Decholin minus Aether	Kongo Fluor. minus Decholinzeit		Diagnose
Nau.	7	13	50	50	6	37	37	Mitralinsuffizienz
Ball.	7	12,5	50	45	5,5	37,5	37,5	„
Wro.	13	15,5	45	—	3,5	28	—	Myocardinsuffiz.
Sch.	12	17	40	45	5	23	28	„
Bar.	7	13	45	—	6	32	—	Aortenaneurysma
Hla.	13	16	50	50	3	26	26	Myocardinsuffiz.
Pe.	12,5	16	35	30	3,5	19	14	„
Wei.	5,5	12	25	—	6,5	13	—	„
Gro.	7,5	16	25	25	8,5	9	9	Mitralinsuffizienz und Stenose
Lap.	9,5	19	40	35	9,5	21	16	Myocardinsuffiz.
Er.	9	14	40	40	5	26	26	„
Kra.	12	18	25	25	6	7	7	Mitralinsuffizienz
Wol.	13	30	50	50	17	20	20	Myocardinsuffiz.
Bal.	12	20	45	50	7,5	25,5	30,5	„
Kot.	11,5	17	35	40	5,5	18,5	23	„
War.	7,5	13	30	35	5,5	17	22	Aorteninsuffzienz
Gei.	15	22	45	—	7	23	—	Myocardinsuffiz.
Pet.	12	21	35	35	9	14	14	„
Kun.	12	29	40	—	11	17	—	„
Bre.	9	13	45	40	4	32	27	„
Tin	11	19	35	—	8	16	—	„
Röm.	10	15	25	—	5	10	—	„
Zim.	6	14	55	50	8	41	36	„
Luk.	5,5	13,5	40	45	8	26,5	31,5	„
Bra.	11,5	17	50	—	5,5	33	—	„
Bin.	13	18	45	35	5	27	17	„
Ked.	7,5	15,5	50	55	8	34,5	39,5	„
Fat.	4,5	8,5	35	—	4	26,5	—	„

Name	Aether	Decholin	Kongorot	Fluor.	Decholin minus Aether	Kongo Fluor minus Decholinzeit		Diagnose
Aug.	11	18	45	40	7	27	22	Mitralinsuffizienz
Fit.	5,5	9	50	45	3,5	41	36	Aortenaneurysma
Gö.	12	19	50	50	7	31	31	Myocardinsuffiz.
Wol.	9,5	16	35	40	6,5	19	24	„
Pro.	8,5	16	60	65	7,5	44	49	Aorteninsuffizienz
Sch.	6,5	11	35	35	4,5	24	24	Myocardinsuffiz.
Land.	7	11	45	40	4	34	29	Mitralstenose
Lin.	13	19	40	45	5	21	26	Mitralinsuffizienz und Stenose
Lan.	13	27	50	60	14	23	33	Myocardinsuffiz.
Lipp.	10	16	50	45	6	34	29	„
Stell.	9	15,5	35	—	6,5	19,5	—	„
Baa.	12,5	18	40	35	5,5	22	17	„
Mel.	77,5	14	40	40	6,5	26	26	Mitralinsuffizienz
Pa.	12	19	55	—	7	36	—	Myocardinsuffiz.
Lud.	13	25	60	70	12	35	45	„
Mal.	16	21	50	55	5	29	34	„
Steff.	11	15,5	40	40	4,5	24,5	24,5	„
Mo.	5	8	35	—	3	27	—	Mitralinsuffizienz
Scho.	19	32	45	45	13	13	13	Aorteninsuffizienz und Stenose
Rep.	15	31	55	—	16	24	—	Myocardinsuffiz.
Mann.	12	25	55	50	13	30	25	„
Gr.	13,5	18	40	40	6,5	22	22	Mitralinsuffizienz
Bard.	11,5	18,5	40	40	7	21,5	21,5	Aorteninsuffizienz und Stenose
Durchschnitt	10,4	17,5	42,7	43,6	6,9	25,2	26,3	
						25,7		
Streuung	4,5-19	8-32	25-60	25-70	3-17	7-49		

Nimmt man aus dieser Aufstellung die eigentlichen Herzklappenfehler heraus, und stellt sie nebeneinander, so ergibt sich folgender Ueberblick:

Tabelle VII.

Mitralinsuffizienz.

Name	Aether	Decholin	Kongorot	Fluor.	Decholin minus Aether	Kongorot minus Decholinzeit	Fluor.
Nau.	7	13	50	50	6	37	37
Ball.	7	12,5	50	50	5,5	37,5	37,5
Gro. *	7,5	16	25	25	8,5	9	9
Kra.	12	18	25	25	6	7	7
Aug.	11	18	45	40	7	27	22
Land. *	7	11	45	40	4	34	29
Lin. *	13	19	40	45	5	21	26
Mo.	5	8	35	—	3	27	—
Gr.	13,5	18	40	40	6,5	22	22
Mcl.	7,5	14	40	40	6,5	26	26
Durchschnitt	9,05	14,05	39	38,8	5,8	24,7	24

* mit Stenose.

Reine Mitralstenosen standen in unserem Untersuchungsmaterial nicht zur Verfügung.

Aortenin suffizienz.

War.	7,5	13	30	35	5,5	17	22
Pro.	8,5	16	60	65	7,5	44	49
Scho. *	19	32	45	45	13	13	13
Bard. *	11,5	18,5	40	40	7	21,5	21,5
Fit.	5,5	8	50	45	35	41	36
Bar.	7	13	45	—	6	32	—
Durchschnitt	9,8	16,9	45	46	6,7	28	29,3

* mit Stenose.

Tabelle VI zeigt in ihren Durchschnittswerten eine erhebliche Verlängerung sämtlicher Teilstreckenzeiten. Die Gesamtumlaufzeit hat gegenüber der normalen um 72% bezw. 63%, die Kongorot-minus-Decholinzeit sogar um 83% zugenommen, während die Differenz Decholin-minus-Aetherzeit um 38% angewachsen ist.

Ferreti fand bei Dekompensierten die Aetherzeit von 7 Sek. auf 13″, die Decholinzeit von 14,2 auf 23″ und die Decholin-minus-Aetherzeit von 7,2 auf 10″, Wolgin und Aceves die Decholinzeit von 10,6 auf 40,1″ bezw. von 13,8 auf 32,8″ heraufgesetzt. — Auffallend gegen-

über den Ergebnissen von Bock und Fink ist die relativ geringe Zunahme des Decholin-minus-Aetherwertes. Dies dürfte seinen Grund darin haben, daß bei der Auswahl des untersuchten Krankengutes das Hauptgewicht auf eine klinisch nachweisbare Rechtsstauung gelegt wurde, während die Decholin-minus-Aetherzeit als von der Leistung des linken Herzens abhängig anzusehen ist. Die Verlängerung der Gesamtkreislaufzeit wäre dann vor allem der Strecke vor dem rechten Herzen zur Last zu legen, also dem Stromgebiet der stärksten Strömungswiderstände. Dies zeigt sich auch in den dieser Strecke mehr oder weniger angehörigen verlängerten beiden Zeitwerten: der Aetherzeit und der Kongorot-(Fluoreszin-minus-Decholinzeit, wobei zu letzterer allerdings auch die Strecke der arteriellen Kapillaren teilweise zuzurechnen ist.

Neuere Untersuchungen von Bock und Fink, bei denen ihr Aether-Decholin-Floureszin-Verfahren noch durch Messung des Venendruckes, der Vitalkapazität und der Blutmenge ergänzt wurde, bekräftigen nochmals ihre Ansicht, daß große Decholin-Aetherdifferenz das Symptom für das versagende linke Herz ist, während das periphere Kreislaufversagen zu einer Verlängerung der Gesamtumlaufzeit und insbesondere der Fluoreszin-Decholindifferenz führt.

Aceves, Bonarrigo und Sessa kommen auf Grund ihrer Untersuchungen zu der Ansicht, daß bei Herzkranken die Umlaufzeiten ohne Zusammenhang mit der Art des Leidens dem Ausmaß der Insuffizienz, besonders der Oedembildung und „Hyposystolie" (Bonarrigo) entsprechend verlängert sind. Ohne klinische Insuffizienzerscheinungen fand Aceves eine beträchtliche Verlängerung nur bei Vorhofflimmern. Das gleiche Parallelgehen von Umlaufzeitverlängerung und Dekompensation fanden Cossio und Berkonsky, die bei Gesunden und Herzkranken den Einfluß der Muskeltätigkeit auf die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes mit Decholin untersuchten. Während beim Gesunden nach 30 Kniebeugen eine Beschleunigung um 30—36% eintrat, blieb sie beim Kranken unter 25%, unverändert oder sogar verlangsamt je nach dem Ausmaß der Insuffizienzerscheinungen.

Tabelle VII, in welcher die dekompensierten Herzfehler besonders zusammengestellt sind, zeigt gegenüber der Tabelle VI eine geringere Zunahme der Gesamtumlaufzeit und der Decholinzeit, sowie eine fast normale Decholin-minus-Aether-Differenz. Nach Heil-

meyer und Riemenschneider, Elias und Laub, Kohler sowie Blumgart und Bock und Fink haben kompensierte Mitralfehler nur wenig verlängerte bezw. normale Umlaufzeiten. Eine Verlängerung ist auch hier ausschließlich vom Grade der Dekompensation abhängig. Für die Aortenfehler ergeben sich außer einer um ca. 3 Sek. höher liegenden Gesamtumlaufzeit keine besonderen Unterschiede von den Werten der Tabelle VI. Nach Winternitz soll eine Verlängerung bei Herzfehlern allgemein stets an eine Beteiligung der Aortenklappen denken lassen.

Während nun Tabelle VI den von Bock und Fink bezogenen Schluß der Abhängigkeit der Aetherzeit von der Schöpfleistung des rechten Herzens bestätigt, zeigt sich in Tabelle VII bei den Mitralfehlern ein wesentlicher Unterschied. Die Decholin-minus-Aetherzeit zeigt einen fast normalen Wert, während sie Bock und Fink gerade bei Mitralfehler verlängert fanden, als Ausdruck der verminderten Förderleistung des linken Ventrikels.

Bevor zu dieser Diskrepanz in den Befunden Stellung genommen wird, sei auf eine, bei der Beschäftigung mit Blutumlaufzeitbestimmungen besonders auffallende Tatsache hingewiesen: Den hohen Schwankungsbereich der Werte. Dieser erreicht sowohl innerhalb der einzelnen Methoden als auch bei den einzelnen Autoren Ausmaße von über 200% des Minimalwertes. Eine Zusammenstellung der Methoden ergibt dabei folgendes Bild des Schwankungsbereichs:

Fluoreszin	130%
Kongorot	212%
Calcium	129%
Decholin	187%
Saccharin	77%
Aether	260%
Durchschnitt	165%

Die geringste Schwankungsbreite hat bisher Meldolesi mit seiner Methode der Veränderungen der elektrischen Leitfähigkeit nach Kochsalzinjektion.

Der Grund für diese außerordentlich hohe Fehlergrenze dürfte nur zum geringsten Teil in der natürlichen Verschiedenheit des Kreislaufes unter den einzelnen Individuen zu suchen sein, als vielmehr in der Subjektivität, die jeder Methode, auch den sog. objek-

tiven, anhaftet. Ist die Zeitbestimmung abhängig von der Angabe künstlich hervorgerufener Empfindungen des Versuchsobjektes wie Bittergeschmack, süßer Geschmack, Aethergeruch oder Hitzegefühl, so sind dabei folgende Momente in Betracht zu ziehen:

1. Empfindlichkeit des Rezeptionsorganes (Geschmacksknospen, Riechnerv, Hautnerven usw.),

2. Nervenleitungszeit,

3. Art der Zuführung des Reizstoffes (Menge, Konzentration und Schnelligkeit der Injektion),

4. Intelligenzgrad des Untersuchten,

5. Art der vorherigen Belehrung des Untersuchten.

Bei der Bestimmung injizierter Farbstoffe in entnommenen Blutportionen ist das Auge des ablesenden Untersuchers mit zu berücksichtigen, das den einen schon eher eine Farbveränderung erkennen läßt als den anderen. Auch technische Mängel sind zu berücksichtigen. Wird z. B. ein Farbstoff oder dergl. in die Blutbahn injiziert, so besteht die Notwendigkeit, das an anderer Stelle ausströmende Blut in kleinen Einzelportionen aufzufangen, was praktisch bestenfalls im Abstand von 3—4 Sekunden möglich ist. Allen Injektionsverfahren gemeinsam ist die Verschiedenheit der Ausführung der Injektion selbst, wie Schnelligkeit, Stärke der benutzten Kanüle, Kaliber der punktierten Vene. Dazu kommt die verschieden schnelle Reaktionsfähigkeit des zeitnehmenden Untersuchers. Alle diese Fehlerquellen sind rechnerisch nicht erfaßbar und müssen als unvermeidlich auch bei den sorgfältigsten Untersuchungen mit in Kauf genommen werden.

Die eigenen Untersuchungen bestätigten die oben angestellten Erwägungen in vollem Umfange und zeigen die entsprechende Schwankungsweite der ermittelten Werte. Sechs Bestimmungen an gesunden und 28 an Kranken konnten nicht zur Auswertung herangezogen werden, da entweder

1. die Angaben der Untersuchten ungenau oder überhaupt nicht erfolgten,
2. die Injektion zu langsam erfolgte,
3. die Blutentnahme wegen zu kleiner Vene oder Thrombosierung der Kanüle zu unregelmäßig oder zu langsam war,
4. das injizierte Kongorot oder Fluoreszin an der Vene des anderen Armes nicht wieder zum Vorschein kam. Für dieses letztere Vorkommnis, das sich mitunter auch bei guten Entnahmebedingun-

gen ereignete, konnte keine ausreichende Erklärung gefunden werden. Es ist ausgeschlossen, daß das Kongorot gelegentlich so schnell im Reticuloendothel gespeichert bezw. das Fluoreszin so rasch durch die Nieren ausgeschieden wird.

Ganz allgemein kann gesagt werden, daß sich die Umlaufzeitbestimmung nach diesem Verfahren ausschließlich bei dem Vorhandensein großkalibriger, gut punktierbarer Venen durchführen läßt. Bei sonst gut geeigneten Fällen, die diese Vorbedingung nicht erfüllten, wurden ausnahmslos Mißerfolge gesehen.

Zieht man alle oben genannten Tatsachen in Betracht, so erscheint die Blutumlaufszeitbestimmung überhaupt und das Aether-Decholin-Fluoreszin-Verfahren besonders in einem anderen Lichte. Es ist nicht bekannt, wie weit die bisherigen Untersucher ihre Statistiken bereinigten, d. h. Fälle mit unwahrscheinlich hohen oder niedrigen Werten ausschieden, da nur Bock und Fink bei ihrer Tabelle der normalen Werte angeben, daß sie unbereinigt sei. Eines ist sicher: Rückschlüsse über die Geschehnisse im Kreislauf lassen sich bei der ungeheuren Fehlerbreite der Methoden nur aus einem zusammengestellten großen Untersuchungsmaterial ziehen. Ebenso dürften nur erhebliche Veränderungen im Kreislauf zu eindeutig erkennbaren Verschiebungen der Teilstreckenzeiten führen. Unter Berücksichtigung aller in der Methode liegenden Schwierigkeiten können die von uns erhobenen Befunde nicht als Gegenbeweis gegen die von Bock und Fink an Hand der von ihnen ermittelten Zeitwerte aufgestellten Behauptung der Abhängigkeit der Decholin-minus-Aetherzeit von der Leistungsfähigkeit des linken Ventrikels angesehen werden.

Es findet sich, besonders im ausländischen Schrifttum, ein starker Optimismus bezügl. der diagnostischen Verwertbarkeit der Umlaufzeitbestimmungen. So halten sie Baer, Bazicoluppo und Candel für ein wichtiges differentialdiagnostisches Hilfsmittel zur Unterscheidung von Herz- und Lungenleiden, Trennung von cardialer, cerebraler oder pulmonaler Dyspnoe, Klärung des anginösen Syndroms, Unterscheidung von Oedemen cardialer und nicht cardialer Genese sowie zur Diagnose Herzschwäche allgemein. Auch Bock und Fink sprechen von der Möglichkeit einer einfachen Analysierung der Kreislaufinsuffizienz. So hohe Ansprüche an eine so wenig exakte Methode zu stellen, erscheint uns gewagt. Bonarrigo lehnt sogar das relativ einfache Decholin-Verfahren als Kreislaufdiagnosti-

kum ab, da sich Kreislaufzeitverlängerungen sowieso nur bei bereits klinischer Dekompensation dokumentierten. Um komplizierte Rückschlüsse auf die absoluten Kreislaufverhältnisse eines einzelnen Krankheitsfalles zu ziehen, ist die Schwankungsbreite sämtlicher Verfahren zu groß.

Nach den Erfahrungen mehrerer Untersucher, die an den selben Personen unter gleichen äußeren Bedingungen mehrere Kreislaufzeitbestimmungen in mehr oder weniger großen Abständen machen ließen, sind die jeweils ermittelten Zeitwerte bei gleichen klinischen Kreislaufverhältnissen ziemlich konstant (Godel und Chécale, Ferreti u. a.). Diese Tatsache weist den Weg zu einer klinisch eher begründeten Verwendung des Untersuchungsverfahrens. Durch mehrfache Bestimmungen lassen sich etwaige *Veränderungen im* Kreislauf nachweisen. So wurden Umlaufzeitverkürzungen nach Aderlaß (Ferreti), Digitalismedikation (Aceves, Bonarrigo, Sessa), Analepticis (Bansi) und, wie oben schon erwähnt, nach Muskelarbeit (Cossio und Barkonsky) eindeutig beobachtet. Nach Sessa soll, wenn sich unter der Behandlung die Strömungsgeschwindigkeit nicht bessert, nie eine ausreichende Kompensation erzielt werden.

Was den diagnostischen Wert der Untersuchungen anlangt, so gibt es nur zwei Fälle, in denen er einwandfrei zutage tritt; das offene Foramen ovale (Bock und Fink) und der Septumdefekt (Mc Guire und Goldmann), wobei, Kurzschluß zwischen großem und kleinem Kreislauf entsteht und die Aetherzeit gleich der Decholinzeit wird.

Schließlich soll noch bedacht werden, daß nicht alle Verfahren völlig gefahrlos für den Kranken sind. Es wird über Kollapszustände nach Histamin, Lobelin, Calcium und sogar nach Decholininjektionen berichtet. Wir selbst erlebten einmal eine Hirnembolie mit vorübergehender Parese der rechten Seite, die am Spätnachmittag nach der Umlaufszeitbestimmung auftrat sowie mehrmals schwere Fieberreaktionen, die ihre Ursache in dem sog. Wasserfehler bei intravenösen Injektionen wässeriger Lösungen hatten, wie er gelegentlich nach intravenöser Traubenzuckerapplikation vorkommt. Auch kam es mitunter zu sehr schmerzhaften Venenkrämpfen bei der Aetherinjektion. Andererseits konnte bei ödematösen Kranken nach dem Versuch eine ausgezeichnete Diurese beobachtet werden, die wohl auf das Decholin in der Mischspritze zurückzuführen ist.

Irgendwelche Dauerschäden blieben jedoch nicht zurück, da die Embolie ad integrum ausheilte und das Fieber spätestens am 2. Tag abklang.

Zusammenfassung.

Es wird an Hand des Schrifttums über die bisher angewandten Methoden der Blutumlaufzeitbestimmung am Menschen und die damit ermittelten Werte berichtet. Das Aether-Decholin-Fluoreszin-Verfahren von Bock und Fink wird als das klinisch brauchbarste und am ehesten anwendbare Verfahren besonders dargestellt.

Dann werden die mit dem gleichen Verfahren an unserem Krankengut erzielten Ergebnisse vergleichend besprochen. Dabei zeigt sich Uebereinstimmung bezügl. der Verlängerung der Gesamtumlaufzeit und deren Abhängigkeit vom Grade der Dekompensation, sowie bezügl. der Aetherzeit und der Fluoreszin-minus-Decholinzeit und ihrer Beziehung zur Schöpfleistung des rechten Herzens. Dagegen wird die nach Bock und Fink von der Förderleistung des linken Herzens abhängige Decholin-minus-Aetherzeit von uns allgemein bei Dekompensierten nur wenig verlängert, bei Mitralfehlern sogar fast normal gefunden, während Bock und Fink sie gerade bei diesen wesentlich verlängert fanden. Nach Darlegung der großen Schwankungsbreite in den Werten aller Kreislaufzeitbestimmungen sowie einer Aufzählung der zu berücksichtigenden technischen Mängel und Schwierigkeiten wird der Schluß gezogen, daß unsere Ergebnisse nicht als Gegenbeweis gegen die Rückschlüsse von Bock und Fink anzusehen sind.

Das Verfahren erscheint uns zu wenig exakt, um im Einzelfall als diagnostische bezw. differenzialdiagnostische Hilfsmaßnahme bei Kreislauferkrankungen verwendet werden zu können. Es wird die Möglichkeit anerkannt, die Blutumlaufszeitbestimmung als klinische Untersuchungsmethode zur Kontrolle der Leistungssteigerung oder des Leistungsabfalls des Kreislaufes in ein und demselben Krankheitsfall durch wiederholte Bestimmungen anzuwenden, wobei jedoch nicht außer acht gelassen werden darf, daß die Prozedur für den Kranken oft mit Beschwerden verbunden und nicht ganz gefahrlos ist.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Siebert meinen aufrichtigen Dank aussprechen für die Ueberlassung des Themas und die Uebernahme des Referates.

Ebenso danke ich Herrn Dr. Dikomeit für die Erlaubnis, einen großen Teil der Versuche am Krankengut des Krankenhauses Köpenick vornehmen zu dürfen.

Literaturverzeichnis.

1. Aceves, Salvador u. Luis Rangel Gurza: Arch. lat.-amerk. cardiol. y Hemat. 6 (36).
2. Baer, Samuel und B. C. Slipakoff: Amer. Haert. J. 16 (38).
3. Bansi: Dtsch. med. Wschr. 1937 II. Ztschr. inn. Med. 103. 38.
4. Bazicoluppo, Carlo: Ann. Ist. Forlanini, 1. Nr. 12 (37).
5. Bock, H. E.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 148—155 (38).
6. Bock und Fink:: Zentralbl. inn. Med. 3 u. 4 (37).
7. Bonarrigo, Nicolai: Clin. med. ital. 69 (38).
8. Candel, Samuel: Ann. inn. med. 12 (38).
9. Cossio, P. I., Berkonsky und del Castillo: Rev. argent, Cardiol 3 (37).
10. Ferreti, Guiseppe: Giorn. Clin. med. 17 (36).
11. Godel et Chécale: Presse méd. 3 (36).
12. Guglielmetti, Plinio: Ist. Forlanini 2 (38).
13. Mc. Guire, Johnson und Goldmann: Amer. Heart. J. 14 (37).
14. Lassen, H. C. A. und Fritz Neukirch: Hosp. tidende 921—36 (36).
15. Neurath, Z.: Klin. Med. 132 (37).
16. Sessa, Tommaso: Arch. Pat. e Clin. med. 19 (38).
18. Spier, Lester, C.: Amer. Aeart H. 12 (36).
19. Volgin, O.: Klin. Wschr. 1 (38).

Lebenslauf.

Am 7. 8. 1911 zu Berlin-Friedenau als Sohn des Bankbeamten Bruno Isensee geboren, besuchte ich von 1917 bis 1930 das Humanistische Gymnasium in Friedenau. Nach bestandener Reifeprüfung begann ich im Wintersemester 30/31 mit dem Studium der Medizin an der Universität Berlin. Nach einer einjährigen Unterbrechung in den Jahren 34/35, wo ich ein freiwilliges Jahr im Rtr. Reg. Rathenow abdiente, führte ich mein Studium bis zum Sommersemester 1936 durch und schloß in Berlin mit dem Staatsexamen ab. Das Praktische Jahre verbrachte ich an der chirurgischen und inneren Abteilung des Krankenhauses Berlin-Köpenick. Seit März 1938 bin ich dort Assistenzarzt der inneren Abteilung.